

2011 年度 新潟リハビリテーション大学大学院修士論文

FAQ・髄液・FDG-PET を用いたアルツハイマー病の分類

The Classification of Alzheimer's disease using  
the FAQ, CSF and FDG-PET

新潟リハビリテーション大学大学院

リハビリテーション研究科

リハビリテーション医療学専攻

高次脳機能障害コース

学籍番号 G09001

阿志賀 大和

指導教員

高橋 邦丕 先生

提出日

2012 年 1 月 25 日

Niigata University of Rehabilitation  
Graduate School of Rehabilitation

Master's Thesis in 2011

The Classification of Alzheimer's disease using  
the FAQ , CSF and FDG-PET

Department of Brain Function Disorder  
Graduate School of Rehabilitation  
Niigata University of Rehabilitation

College Register Number G09001  
Hirokazu Ashiga

Advisor  
Kunio Takahashi MD, PhD

Date of submission  
January 25, 2012

## 修士論文の要旨

学位の種類	修	士	氏	名	阿志賀 大和
<p>修士論文課題</p> <p>髄液・FAQ・FDG-PET を用いたアルツハイマー病の分類</p> <p>研 究 目 的</p> <p>認知症は日常生活機能を障害する後天的な認知機能の低下と定義される。認知症患者の数について厚生労働省は 2015 年に 250 万人、2040 年には 385 万人に達するとし、国際アルツハイマー病協会は世界で 2030 年に 6569 万人、2050 年には 1 億 1540 万人が認知症になると推計している。このように認知症患者の増加は、世界的に問題となっている。認知症の原因は、アルツハイマー病が最も多いとされている。そのため、アルツハイマー病の基準値の作成、妥当性の検討、治療薬の治療効果を評価する最良の方法を確立することが急務となっている。このため Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (アルツハイマー病神経画像戦略、以下 ADNI) と呼ばれるアルツハイマー病の大規模臨床観察研究が世界的レベルで進められている。</p> <p>ADNI では NIH の probable AD、Petersen の MCI の定義、DSM-IV などに基づいて医師が Normal、MCI、AD に分類したものをさらに、WMS-R の Logical Memory、MMSE、CDR を用い、被験者を健常高齢者群 (NL 群)、健忘型軽度認知障害群 (以下 MCI 群)、軽度アルツハイマー型認知症群 (以下 AD 群) の 3 群に分類している。しかし、MCI 群の基準値 (Logical Memory が教育歴 16 年以上であれば 8 点以下、教育歴 8~15 年であれば 4 点以下、教育歴 7 年以下であれば 2 点以下。MMSE が 24~30 点。CDR global が 0.5. 記憶スコアが 0.5 以上であること) と AD 群の基準値 (Logical Memory が教育歴 16 年以上であれば 8 点以下、教育歴 8~15 年であれば</p>					

4 点以下、教育歴 7 年以下であれば 2 点以下。MMSE が 20～26 点。CDR global が 0.5 か 1.0) には重複があり、上記 3 種の認知機能検査の基準値全てが重複する範囲に多数の被験者（以下 MCI/AD 群）が存在することが報告されている（杉下 2008）。重複する範囲は Logical Memory：教育歴 16 年以上であれば 8 点以下、教育歴 8～15 年であれば 4 点以下、教育歴 7 年以下であれば 2 点以下、MMSE：合計点が 24～26 点、CDR：global が 0.5 点である。

MCI/AD 群は米国では臨床的に MCI と AD に分類されている。これでは客観性がないため、何らかの客観的な基準で MCI と AD に分ける必要がある。そこで本研究では MCI/AD 群を FAQ、t-tau/A $\beta$ 、FDG-PET の値を用いて MCI と AD に分類することが可能か検討した。

## 方 法

### 1. 被験者の選定

#### 1) MCI/AD 群の抽出

データベース (<https://ida.loni.ucla.edu/login.jsp?project=ADNI>) にログインし、以下の 3 条件全てを満たす被験者を MCI/AD 群として抽出した。

①Logical Memory：教育歴 16 年以上であれば 8 点以下、教育歴 8～15 年であれば 4 点以下、教育歴 7 年以下であれば 2 点以下。

②MMSE：合計点が 24～26 点。

③CDR：合計点が 0.5 点。

#### 2) 被験者の選定

MCI/AD 群の中から白人で、FAQ、t-tau/A $\beta$ 、FDG-PET の全てのデータがある者を抽出し、最初の診断で MCI と分類された被験者（以下 MCIAD-MCI）31 名と AD と分類された被験者（以下 MCIAD-AD）19 名の合計 50 名を対象とした。データは <http://adni.loni.ucla.edu/> からログインし、MCI/AD 群を抽出した。

### 2. 検討項目

MCI/AD 群のうち MCI と分類されている群と AD と分類されている群の 2

群について次の検討を行った。統計ソフトは GraphPad Prism 5J を使用した。

1) まず、検討する要因として FAQ、t-tau/A $\beta$ 、FDG-PET は年齢、教育年数の影響を受けると考えられるため、この 2 項目について両群で差がないか検討した。

2) FAQ、t-tau/A $\beta$ 、FDG-PET の MCI および AD を弁別する能力を検討した。

## 結 果

1. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での年齢と教育年数

1) 年齢

MCIAD-MCI が  $78.3 \pm 7.2$  歳、MCIAD-AD が  $76.3 \pm 7.3$  歳で、両群に有意な差をみとめなかった (Mann-Whitney 検定,  $p=0.3443$ )。

2) 教育年数

MCIAD-MCI が  $15.0 \pm 3.1$  年、MCIAD-AD が  $14.2 \pm 3.7$  年で、両群に有意な差をみとめなかった (Mann-Whitney 検定,  $p=0.4354$ )。

したがって、上記の 2 群は年齢と教育年数について異なっていないことが明らかとなった。

2. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での FAQ

MCIAD-MCI が  $3.8 \pm 4.5$ 、MCIAD-AD が  $10.5 \pm 5.9$  で、MCIAD-MCI の FAQ の値は MCIAD-AD に比べ有意に低かった (Mann-Whitney 検定,  $p<0.0001$ )。また、FAQ の値が 5 点以下か否かによって分類すると、MCIAD-MCI の方が FAQ の値が 5 点以下の被験者の割合が有意に多かった (Fisher 検定,  $p<0.01$ )。ROC 分析を行った結果、ROC 曲線下面積は 0.8345 でかなり高い値となった。そのため ADNI の MMSE、CDR、Logical Memory の基準に加えて、FAQ の値が 5 点以下か否かで分類した場合に

MCI と AD を十分に弁別できることがわかった。しかし、弁別できない被験者が 50 人中 13 人存在しており分類に十分とはいえない。

### 3. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での t-tau/A $\beta$

MCIAD-MCI が  $0.6401 \pm 0.3704$ 、MCIAD-AD が  $0.7983 \pm 0.3993$  で、両群に有意な差を認めなかった (Mann-Whitney 検定,  $p=0.1339$ )。また、t-tau/A $\beta$  の値が 0.39 以上か否かによって分類し、Fisher 検定を行った結果、両群に有意な差は認めなかった ( $p=1.000$ )。ROC 分析を行った結果、ROC 曲線下面積は 0.6282 で弁別力は高くなかった。そのため、ADNI の MMSE、CDR、Logical Memory の基準に t-tau/A $\beta$  を加えるのみでは、MCI と AD を分類することは困難である。

### 4. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での FDG-PET

Angular-Lt の値は MCIAD-MCI が  $1.161 \pm 0.142$ 、MCIAD-AD が  $1.056 \pm 0.164$  で、MCIAD-MCI の Angular-Lt の値は MCIAD-AD に比べ有意に高かった (t-検定,  $p<0.05$ )。また、Angular-Rt の値は MCIAD-MCI が  $1.180 \pm 0.165$ 、MCIAD-AD が  $1.098 \pm 0.139$  で、両群に有意な差を認めなかった (Mann-Whitney 検定,  $p=0.1741$ )。ROC 分析を行った結果、ROC 曲線下面積は Angular-Lt で 0.6774、Angular-Rt で 0.6163 であり弁別力は高くなかった。

Temporal-Lt の値は MCIAD-MCI が  $1.138 \pm 0.134$ 、MCIAD-AD が  $1.067 \pm 0.131$  で、両群に有意な差を認めなかった (t-検定,  $p=0.0728$ )。また、Temporal-Rt の値は MCIAD-MCI が  $1.129 \pm 0.128$ 、MCIAD-AD が  $1.066 \pm 0.146$  で、両群に有意な差を認めなかった (t-検定,  $p=0.1109$ )。ROC 分析を行った結果、ROC 曲線下面積は Temporal-Lt で 0.6435、Temporal-Rt で 0.6537 であり弁別力は高くなかった。

以上から、ADNI の MMSE、CDR、Logical Memory の基準に FDG-PET を加えるのみでは、MCI と AD を分類することは困難である。

## 考 察

1. FAQ は MCIAD-MCI の方が MCIAD-AD に比べて有意に FAQ の値が低く (Mann-Whitney 検定,  $p < 0.0001$ )、Fisher 検定においても MCIAD-MCI の方が MCIAD-AD に比し、5 点以下の被験者が有意に多かった ( $p < 0.01$ )。さらに、ROC 分析における ROC 曲線下面積は 0.8345 であり、MCI と AD を十分に弁別できる結果となった。そのため ADNI の MMSE、CDR、Logical Memory の基準に加えて FAQ を加えることで MCI と AD を分類できると考える。しかし、50 人中 13 人が弁別できておらず、診断の際には十分注意しなければならない。

2. t-tau/A $\beta$  と FDG-PET では ROC 分析における弁別力は高くなかった。そのため ADNI の MMSE、CDR、Logical Memory の基準に t-tau/A $\beta$ 、FDG-PET の検査成績を個々に追加するだけでは、MCI と AD を弁別することは困難と考える。

今後はその他の ADAS-Cog、Boston Naming Test、Category Fluency、Clock Drawing、Digit Span、American National Adult Reading Test、Auditory Verbal Learning Test、Trails A&B、Digit Symbol、Neuropsychiatric Inventory Q、GDS の中から MCI と AD との間に有意な差を示す検査結果を複合的に検討し、MCI と AD とを弁別できる方法を明らかにすることが課題である。

## 目次

はじめに	.....
方法	.....
1. 被験者の選定	.....
2. 検討項目	.....
3. 統計処理	.....
結果	.....
1. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での 年齢と教育年数	.....
2. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での FAQ	.....
3. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での t-tau/A $\beta$	.....
4. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での FDG-PET	.....
考察	.....
1. 検討項目について	.....
2. MCIAD-MCI と MCIAD-AD との分類について	.....
1) FAQ	.....
2) t-tau/A $\beta$	.....
3) FDG-PET	.....
3. 今後の展望について	.....
参考文献	.....
謝辞	.....
図表	.....
Abstract	.....



## はじめに

認知症（dementia）は日常生活機能を障害する後天的な認知機能の低下と定義され、記憶のほかに言語、視空間認知、計算、判断および問題解決能力などの知的機能も障害される<sup>1)</sup>。認知症患者の数について厚生労働省<sup>2)</sup>は 2015 年に 250 万人、2040 年には 385 万人に達すると推計している。また、国際アルツハイマー病協会<sup>3)</sup>は、世界では 2030 年に 6569 万人が認知症になるとし、2050 年には 1 億 1540 万人が認知症になるという推計を出している。このように毎年認知症患者の数は増加し続けている。さらに、アルツハイマー病（Alzheimer's Disease：以下 AD）は、7 秒に 1 人が発病するという報告もある<sup>4)</sup>。そのため認知症患者の増加は、超高齢社会を迎えた本邦のみならず、世界的にも大きな問題となっている。認知症は原因により様々な種類に分類されているが、原因としては AD の割合が最も多いとされている<sup>1) 5) 6)</sup>。そのため、AD の原因の解明と早期発見・早期治療は急務であり、アメリカ国立衛生研究所を中心に Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative（アルツハイマー病神経画像戦略、以下 ADNI）と呼ばれる AD の大規模臨床観察研究が行われており、本邦においてもそのプロジェクト（Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative：J-ADNI）が世界的レベルで進められている<sup>7)</sup>。ADNI の目的は①軽度 AD 患者、健忘型軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment：以下 MCI）患者、健常高齢者（Normal：以下 NL）において、MRI や PET などの画像データの長期的変化に関する一定の基準値を作成するための方法論を確立すること、②画像サロゲートマーカーの妥当性を証明するために臨床指標、神経心理検査、血液・脳脊髄液サンプルを並行して収集すること、③AD の進行を遅延させる治療薬の治療効果を評価するための最良の方法を確立することとされている<sup>7)</sup>。

ADNI では NIH の probable AD、Petersen の MCI の定義、DSM-IV などに基づいて医師が NL、MCI、AD に分類したものをさらに、多くの認知機能検査【表 1】の中から Wechsler Memory Scale-Revised の Logical Memory（以下 Logical Memory）、Mini-Mental State Examination（以下 MMSE）、Clinical Dementia Rating（以下 CDR）の 3 種を用いることで被験者を上記の 3 群に分類している<sup>7)</sup>。最初の診断で MCI 群と AD 群を正確に分類し、AD を早期に発

見することは臨床上極めて重要である。しかし、MCI と AD における上記 3 種の認知機能検査の基準値には重複している部分があることはすでに指摘されている<sup>8) 9)</sup>【表 2】。その重複している基準値の範囲内に存在している被験者（以下 MCI/AD 群）は少なくない<sup>9) 10)</sup>。

MCI/AD 群は米国では臨床的に MCI と AD に分類されている。これでは客観性がないため、何らかの客観的な基準で MCI と AD に分ける必要がある。そこで本研究では MCI/AD 群に該当する被験者で、最初の診断では MCI と診断された被験者（以下 MCIAD-MCI）および、最初の診断では AD と診断された被験者（以下 MCIAD-AD）の脳脊髄液の値、日常生活機能の値、脳機能画像の値を分析・比較し、MCI/AD 群を MCI と AD に分類することが可能であるかを検討した。

## 方法

本研究で使用するデータについては、ADNI のホームページ (<http://adni.loni.ucla.edu/>) からログインし、必要なデータを入手した

### 1. 被験者の選定

#### 1) MCI/AD 群の抽出

入手した 804 名の被験者のデータ中から MCI/AD 群の基準、すなわち以下の重複する 3 条件の全てを満たす被験者を MCI/AD 群として抽出した。

##### ①Logical Memory について

教育歴 16 年以上であれば 8 点以下の者、教育歴 8～15 年であれば 4 点以下の者、教育歴 7 年以下であれば 2 点以下の者。

##### ②MMSE について

MMSE が 24～26 点の者。

##### ③CDR について

CDR 合計点が 0.5 点の者。

以上の 3 条件を満たす被験者は 210 名であった。

#### 2) 被験者の選定

上記で抽出した 210 名の MCI/AD 群の被験者の中から日常生活機能につい

ては機能評価質問紙法（Functional Activities Questionnaire：以下 FAQ）、脊髄液中の総タウ蛋白（以下 t-tau）の数値をアミロイド  $\beta$ （以下 A $\beta$ ）の数値で除した値（以下 t-tau/A $\beta$ ）、Fluoro Deoxy Glucose Positron Emission Tomography（以下 FDG-PET）の全てのデータがある被験者を抽出した。さらに、人種による影響を除くため白人のみに統一した。最後に AD 以外の診断のついている被験者を除外した。以上の方法で被験者を選定し、MCIAD-MCI31 名、MCIAD-AD19 名の合計 50 名を対象とした【図 1】。

## 2. 検討項目

上記で抽出した MCIAD-MCI 31 名と MCIAD-AD19 名の 2 群について次の検討を行った。

1) 検討する要因として FAQ、t-tau/A $\beta$ 、FDG-PET は年齢、教育年数の影響を受けると考えられるため、この 2 項目が両群で差がないか検討した。

### (1)年齢差

MCIAD-MCI および MCIAD-AD のそれぞれの平均年齢を求め、比較した。

### (2)教育年数の差

MCIAD-MCI および MCIAD-AD のそれぞれの平均教育年数を求め、比較した。

2) 以下の項目における MCI および AD の弁別能力を検討した。

(1) MCI/AD 群における MCIAD-MCI と MCIAD-AD での FAQ

(2) MCI/AD 群における MCIAD-MCI と MCIAD-AD での t-tau/A $\beta$

(3) MCI/AD 群における MCIAD-MCI と MCIAD-AD での FDG-PET

FDG-PET については各群における左右の Angular（以下 Angular-Lt、Angular-Rt）および左右の Temporal（以下 Temporal-Lt、Temporal-Rt）の値を用いた。

## 3. 統計処理

各検討項目について、MCIAD-MCI および MCIAD-AD のそれぞれの値を比較するために以下の検定を行った。有意水準は 5%とした。なお、統計ソフトは

GraphPad Prism 5J を使用した。

- 1) 年齢における Mann-Whitney 検定
- 2) 教育年数における Mann-Whitney 検定
- 3) FAQ における Mann-Whitney 検定、Fisher 検定、ROC 分析
- 4) t-tau/A $\beta$  における Mann-Whitney 検定、Fisher 検定、ROC 分析
- 5) FDG-PET の値における Mann-Whitney 検定または t-検定、ROC 分析

## 結果

### 1. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での年齢と教育年数

#### 1) 年齢

各群における年齢（平均±標準偏差）は、MCIAD-MCI で  $78.3 \pm 7.2$  歳、MCIAD-AD で  $76.3 \pm 7.3$  歳であった。Mann-Whitney 検定を行った結果、両群の間に統計学的に有意な差を認めなかった ( $p=0.3443$ ) 【表 3、図 2】。

#### 2) 教育年数

各群における教育年数（平均±標準偏差）は、MCIAD-MCI で  $15.0 \pm 3.1$  年、MCIAD-AD で  $14.2 \pm 3.7$  年であった。Mann-Whitney 検定を行った結果、両群の間に統計学的に有意な差を認めなかった ( $p=0.4354$ ) 【表 3、図 3】。

以上の結果から、上記の 2 群は年齢と教育年数について異なっていないことが明らかとなった。

### 2. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での FAQ

各群における FAQ の値（平均±標準偏差）は、MCIAD-MCI で  $3.8 \pm 4.5$ 、MCIAD-AD で  $10.5 \pm 5.9$  であった。Mann-Whitney 検定を行った結果、MCIAD-MCI の FAQ の値は MCIAD-AD に比べ統計学的に有意に低かった ( $p<0.0001$ ) 【表 3、図 4】。また、各被験者の FAQ 値が 5 点以下か否かによって分類し Fisher 検定を行った。その結果、MCIAD-MCI の方が MCIAD-AD に比べ、5 点以下の被験者の割合が統計学的に有意に多かった ( $p<0.01$ ) 【表 4】。さらに、ROC 分析を行った結果、ROC 曲線下面積は 0.8345 でかなり高い値と

なった。また、FAQ の値が 5 点以下か否かで分類した場合の感度が 84.21、特異度は 74.19 であった。そのため ADNI の MMSE、CDR、Logical Memory の基準に加えて、FAQ の値が 5 点以下か否かで分類した場合に十分に弁別できることがわかった。しかし、弁別できない被験者が 50 人中 13 人存在したため、分類に十分なものとはいえない。【表 5、図 5】。

### 3. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での t-tau/A $\beta$

各群における t-tau/A $\beta$  の値（平均±標準偏差）は、MCIAD-MCI で  $0.6401 \pm 0.3704$ 、MCIAD-AD で  $0.7983 \pm 0.3993$  であった。Mann-Whitney 検定を行った結果、両群の間に統計学的に有意な差を認めなかった（ $p=0.1339$ ）【表 3、図 6】。また、各被験者の t-tau/A $\beta$  の値が 0.39 以上か否かによって分類し、Fisher 検定を行った結果、両群の間に統計学的に有意な差は認めなかった（ $p=1.000$ ）【表 6】。ROC 分析を行った結果、ROC 曲線下面積は 0.6282 であった。また、t-tau/A $\beta$  の値が 0.6455 以上であるか否かで分類した際に、感度は 63.16、特異度は 61.29 であったため、弁別力は高くない結果となった【表 5、図 7】。

### 4. MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群での FDG-PET

#### 1) Angular

各群における Angular-Lt の値（平均±標準偏差）は、MCIAD-MCI で  $1.161 \pm 0.142$ 、MCIAD-AD で  $1.056 \pm 0.164$  であった。t-検定を行った結果、MCIAD-MCI の Angular-Lt の値は MCIAD-AD に比べ、統計学的に有意に高かった（ $p<0.05$ ）【表 3、図 8】。また、Angular-Rt の値（平均±標準偏差）は、MCIAD-MCI で  $1.180 \pm 0.165$ 、MCIAD-AD で  $1.098 \pm 0.139$  であった。Mann-Whitney 検定を行った結果、両群の間に統計学的に有意な差を認めなかった（ $p=0.1741$ ）【表 3、図 8】。ROC 分析を行った結果、Angular-Lt の ROC 曲線下面積は 0.6774 であり、感度は 63.16、特異度は 61.29 であった。また、Angular-Rt の ROC 曲線下面積は 0.6163 であり、感度は 57.89、特異度は 54.84 であったため弁別力は高くない結果となった【表 5】。

## 2) Temporal

各群における Temporal-Lt の値(平均±標準偏差)は、MCIAD-MCI で  $1.138 \pm 0.134$ 、MCIAD-AD で  $1.067 \pm 0.131$  であった。t-検定を行った結果、両群の間に統計学的に有意な差を認めなかった ( $p=0.0728$ )【表 3、図 8】。また、Temporal-Rt の値(平均±標準偏差)は、MCIAD-MCI で  $1.129 \pm 0.128$ 、MCIAD-AD で  $1.066 \pm 0.146$  であった。t-検定を行った結果、両群の間に統計学的に有意な差を認めなかった ( $p=0.1109$ )【表 3、図 8】。ROC 分析を行った結果 Temporal-Lt の ROC 曲線下面積は 0.6435、感度は 78.95、特異度は 51.61 であった。また、Temporal-Rt の ROC 曲線下面積は 0.6537、感度は 68.42、特異度は 64.52 であった。

以上のように、FDG-PET の弁別力は高くない結果となった【表 5】。

## 考察

AD は認知症の原因として最も頻度が高く、全認知症患者の半数以上を占めるとされる<sup>1) 5) 6)</sup>。そのため、画像データの長期的変化に関するアルツハイマー病の基準値作成の方法論を確立すること、画像サロゲートマーカーの妥当性証明のために臨床指標、神経心理検査、血液・脳脊髄液サンプルを収集すること、治療薬の治療効果を評価するための最良の方法を確立することを目的に ADNI プロジェクトが進められている<sup>7)</sup>。しかし、その診断に用いられている MMSE、CDR、Logical Memory の診断基準の値には MCI と AD との間に一部重なりがみられている<sup>8) 9)</sup>。そのため本研究では、基準値が重複している MCI/AD 群で MCI と分類されている群と AD と分類されている群における FAQ、t-tau/Aβ、FDG-PET の値を用いて MCI と AD に分類することが可能か検討した。

## 1. 検討項目について

### 1) FAQ について

認知症は社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示す<sup>11)</sup>とされているのに対し、MCI は複雑な日常生活動作の障害は最小限にとどまり、基本的な日常生活動作は正常である<sup>12)</sup>とされている。また、これまでに認知症群と非認知症群を分類するうえで FAQ

の有用性が示されている<sup>13)</sup>。そのため、10 項目の道具的日常生活動作 (IADLs) を行う患者の能力を、患者の介護者に対して質問紙で評価を実施する FAQ を使用した<sup>14)</sup>【表 7】。

Edmond ら<sup>15)</sup> は MCI と極軽度の AD を判別するうえで cut-off point を 5 点と 6 点の間に求めており、本研究においてもそれに準じて Fisher 検定を行った。

## 2) t-tau/A $\beta$ について

認知症のバイオマーカーについて、AD では A $\beta$ 42 が不溶性のアミロイドとして脳に沈着し、脳から脳脊髄液への生理的な A $\beta$  クリアランスが低下することで A $\beta$ 42 が低下し、t-tau は加齢とともに軽度の上昇を示すが、AD ではコントロールに比べて約 3 倍に上昇するとされている<sup>16)</sup>。また、脳脊髄液 A $\beta$  の低下と t-tau の増加が最もエビデンスを有する AD 発症予測マーカーであることが報告されている<sup>17)</sup>。さらに、A $\beta$  と t-tau の値のそれぞれを単独で用いた時よりも、A $\beta$  と t-tau を組み合わせることで AD の診断感度、特異性を向上させることが示されている<sup>18)</sup>。松原<sup>19)</sup> は、これまで世界的に施行された多施設大規模追跡研究、コミュニティ前向き研究、システムレビュー、剖検病理所見との対応、メタ解析の報告を総合すると、脳脊髄液 A $\beta$  の低下と t-tau 増加の組み合わせで、診断感度 71~94%、診断特異性 80~100%と臨床使用に満足すべきエビデンスの報告がなされていると述べている。以上のことから、t-tau/A $\beta$  の値により MCIAD-MCI と MCIAD-AD を正確に弁別できると考え使用した。

David ら<sup>20)</sup> は極軽度から軽度の AD を抽出する際、t-tau/A $\beta$ <sub>1-42</sub> の値が 0.39 以上であることを条件に含めている。本研究もそれに準じて、t-tau/A $\beta$  の値を 0.39 以上であるか否かを基準に Fisher 検定を行った。

## 3) FDG-PET について

FDG-PET ではトレーサーとして <sup>18</sup>F-fluorodeoxy glucose を主に用い、糖の代謝量を測定する。これまでに FDG-PET を用いた AD の早期診断の有用性が報告されている<sup>21) 22)</sup>。FDG-PET による AD の典型的な所見は大脳皮質

のうち側頭頭頂連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下とされている<sup>23)</sup>。そのため、本研究においては頭頂葉に位置する Angular および側頭葉である Temporal の FDG-PET の値を用いて検討を行った。

## 2. MCI と AD との弁別力について

### 1) FAQ

FAQ の値は MCIAD-MCI の方が MCIAD-AD に比べて有意に FAQ の値が低かった (Mann-Whitney 検定,  $p<0.0001$ )。また、Fisher 検定においても MCIAD-MCI の方が MCIAD-AD に比し、5 点以下の被験者が有意に多かった ( $p<0.01$ )。さらに、ROC 分析の結果においても ROC 曲線下面積が 0.8345 であり、MCIAD-MCI と MCIAD-AD を十分に弁別できる結果となった。そのため ADNI の MMSE、CDR、Logical Memory の基準に加え、FAQ の値が 5 点以下か否かで被験者を分類することにより MCI と AD を弁別することができると考える。しかし、50 人の被験者のうち 13 人が弁別できていないため、診断の際には十分注意しなければならない。

### 2) t-tau/A $\beta$

t-tau/A $\beta$  においては MCIAD-MCI と MCIAD-AD の間に有意な差を認めず、ROC 分析においても ROC 曲線下面積は 0.6282 で弁別力は高くなかった。そのため ADNI の MMSE、CDR、Logical Memory の基準に t-tau/A $\beta$  の値を加えるのみでは、MCI と AD を分類することは困難であると考ええる。

### 3) FDG-PET

FDG-PET の結果では Angular-Lt の値において、MCIAD-MCI の方が MCIAD-AD に比べて統計学的に有意に高かった (t-検定,  $p<0.05$ )。しかし、Angular-Rt、Temporal-Lt、Temporal-Rt では MCIAD-MCI と MCIAD-AD の間に有意な差を認めなかった。さらに ROC 分析では、今回検討した全ての FDG-PET の値において弁別力は高くなかった。そのため ADNI の MMSE、CDR、Logical Memory の基準に FDG-PET の値を加えるのみでは、MCI と AD を分類することは困難であると考ええる。また、FDG-PET の診断について、



加藤ら<sup>24)</sup>は元々が健常者とADを判別することを指標にして作られた数値指標であるために、MCIや比較的軽症のADを対象にした場合、必ずしも最適化できていないことが考えられると述べており、本研究の結果もそれを支持する結果となった。

### 3. 今後の展望について

今回、FAQ、t-tau/A $\beta$ 、FDG-PETの値を用いて、ADNIのMCIおよびADの診断基準における認知機能検査の基準値が重複しているMCI/AD群のMCIと分類されている群とADと分類されている群を比較し検討を行った。その結果t-tau/A $\beta$ 、Angular-Rt、Temporalの値においてはMCIAD-MCIとMCIAD-ADの間に統計学的に有意な差は認められず、ROC分析の結果もMCI/AD群をMCIとADを正確に弁別しうるだけの弁別力ではなかった。しかし、FAQの値およびFDG-PETのAngular-Ltにおいて、MCIAD-MCIとMCIAD-ADの間に有意な差を認めた。さらに、FAQにおいてはROC曲線下面積が0.8345であり、MCIAD-MCIとMCIAD-ADを十分に弁別できる結果となった。そのためADNIのMMSE、CDR、Logical Memoryの基準に加え、FAQの値が5点以下であるか否かで被験者を弁別することがMCIとADの弁別の精度を高めることにつながると考える。しかし、FAQにおいても被験者50人中13人が弁別できていないため、診断の際には十分に注意しなければならない。

今後は、今回用いていないその他のADAS-Cog、Boston Naming Test、Category Fluency、Clock Drawing、Digit Span、American National Adult Reading Test、Auditory Verbal Learning Test、Trails A&B、Digit Symbol、Neuropsychiatric Inventory Q、GDSの検査結果の中から、MCIとADとの間に有意な差を示す検査結果を複合的に検討し、MCIとADとを弁別できる方法を明らかにすることが課題である。

## 参考文献

- 1) Anthony S.Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L.Kasper et al.編, 福井次夫, 黒川清監修: ハリソン内科学 第3版 Volume2. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2632, 2009
- 2) 厚生労働省: 2015年の高齢者介護～高齢者の尊厳を支えるケアの確立に向けて～. 高齢者介護研究会, 73, 2003
- 3) Alzheimer's Disease International: *World Alzheimer Report 2010 THE GLOBAL ECONOMIC IMPACT OF DEMENTIA*. Alzheimer's Disease International, 15, 2010
- 4) Ferri C P, Prince M, Brayne C, et al: *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*. Lancet, 17; 366(9503): 2112–2117, 2005
- 5) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H et al: *Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80, 366-370, 2009
- 6) Jellijnger KA, Attems J: *Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study*. Acta Neuropathol, 119(4), 421-33, 2010
- 7) J-ADNI: J-ADNI 手順書 ver1.1. 19-22, 2008
- 8) 杉下和行, 杉下守弘: 認知症評価における認知機能テストの問題点. 医学のあゆみ, 235(6), 633-637, 2010
- 9) 杉下守弘: 認知症に関する神経心理学テスト(認知症テスト)の現状. 認知神経科学, 10(3・4), 239-243, 2008
- 10) 上杉文都: アルツハイマー病の分類における心理検査の問題点. 新潟リハビリテーション大学大学院修士論文集, 41-74, 2010
- 11) American Psychiatric Association 著, 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸訳: DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引き 新訂版. 76-82, 2007
- 12) 羽生春夫: MCI(mild cognitive impairment)の概念と症候. Brain and Nerve, 62(7), 719-725, 2010
- 13) Juva K, Mäkelä M, Erkinjuntti T, et al: *Functional assessment scales in detecting dementia*. Age and Aging, 26, 393-400, 1997

- 14) Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, et al: *Measurement of functional activities in older adults in the community*. J Gerontol, 37(3), 323-329, 1982
- 15) Edmond T, Brian B W, Ellen W, et al: *Utility of the Functional Activities Questionnaire for Distinguishing Mild Cognitive Impairment From Very Mild Alzheimer Disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 24, 348-353, 2010
- 16) 東海林幹夫: 認知症のバイオマーカー. 医学の歩み, 235(6), 639-646, 2010
- 17) Trojanowski JQ, Vandeerstichele H, Korecka M, et al: *Update on the biomarker core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects*. Alzheimers Dement, 6(3), 230-8, 2010
- 18) Kanai M, Matsubara E, Ise K, et al: *Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan*. ANN Neuro, 44(1), 17-26, 1998
- 19) 松原悦郎: アルツハイマー病のバイオマーカー. BRAIN and NERVE 62(7): 769-775. 2010
- 20) David AW, Bradford CK, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: *Apolipoprotein E(APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease*. PNAS, 107(22), 10256-10261, 2010
- 21) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. : *Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia Regional Brain Metabolism and Long-term Outcome*. JAMA, 2120-2127, 286(17), 2001
- 22) Burdette JH, Minoshima S, Vander B T, et al. : *Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections*. Radiology, 198(3), 837-843, 1996
- 23) 伊藤健吾: MCI の評価における FDG-PET の意義—SEAD-Japan の試み—.

老年精神医学雑誌，第 17 卷増刊号-II，33-38，2006

23) 加藤隆司，山田貴史、藤原謙ほか：FDG-PET による認知症診断：3D-SSP,  
PET Journal, 14, 23-25, 2011

## 謝辞

本論文を執筆するにあたり、終始親身にご指導を賜りました脳血管研究所 杉下守弘教授ならびにご助言を頂きました新潟リハビリテーション大学大学院リハビリテーション研究科 高次脳機能障害コースの高橋邦丕教授、伊林克彦教授、摂食・嚥下障害コース 倉智雅子教授に感謝の意を表します。

表 1 ADNI で使用される認知機能検査

1. Mini-Mental State Examination (MMSE)
2. Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog)
3. Logical Memory I and II
4. Boston Naming Test
5. Category Fluency
6. Clock Drawing
7. Digit Span
8. American National Adult Reading Test
9. Auditory Verbal Learning Test
10. Trails A&B
11. Digit Symbol
12. Clinical Dementia Rating Scale (CDR)
13. Activities of Daily Living (Functional Activities Questionnaire : FAQ)
14. Neuropsychiatric Inventory Q
15. Geriatric Depression Scale (GDS)

表 2 ADNI 診断基準

	診断基準
NL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢相応の物忘れ 以上の記憶障害の訴えがないこと</li> <li>• WMS-R 論理的記憶 下位尺度が正常範囲内</li> <li>• MMSE が 24～30 点</li> <li>• CDR が 0. 記憶スコアが 0 点であること</li> <li>• Depression ではないこと</li> </ul>
MCI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 以下のどちらかを満たすこと            タイプ 1：本人からの記憶障害の訴え＋スタディパートナーがそれを容認する            タイプ 2：本人からの記憶障害の訴えはなくともスタディパートナーから記憶障害の事実が示される</li> <li>• <u>WMS-R 論理的記憶 II 下位尺度が教育年数のカットオフ値以下</u></li> <li>• <u>MMSE が 24～30 点</u></li> <li>• <u>CDR が 0.5. 記憶スコアが 0.5 以上であること</u></li> <li>• Depression ではないこと</li> </ul>
AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 被験者またはスタディパートナーによる記憶障害の訴えがあり、スタディパートナーがそれを証明する</li> <li>• <u>WMS-R 論理的記憶 II 下位尺度が教育年数のカットオフ値以下</u></li> <li>• <u>MMSE が 20～26 点</u></li> <li>• <u>CDR が 0.5</u> か 1.0</li> <li>• NINCDS/ADRDA 基準で Probable AD に合致する</li> </ul>

NL・MCI・AD の診断基準を示す。下線・太字で示した部分が重複している部分である。

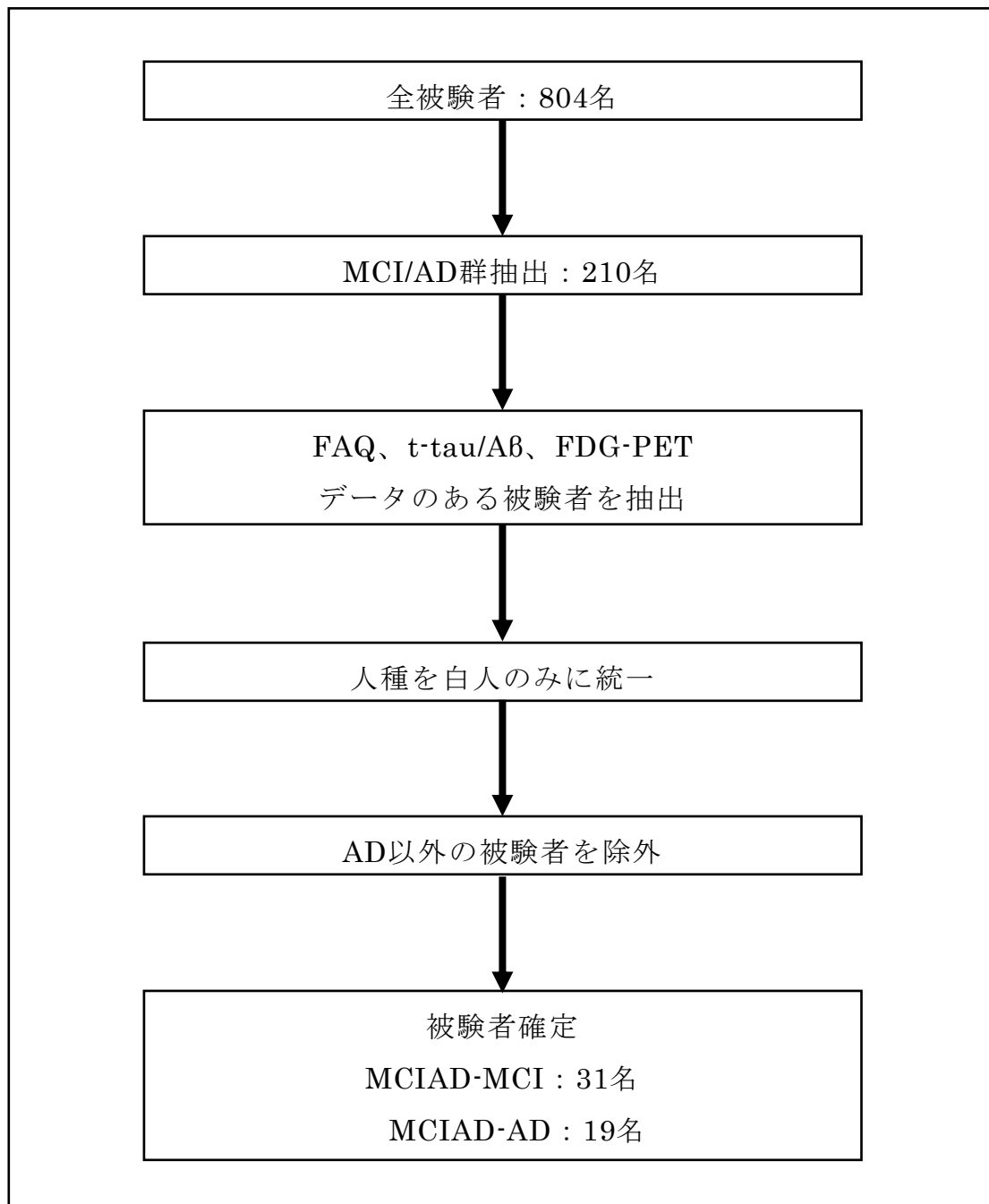


図1 対象データの選定過程



表 3 群間比較結果一覽

	MCIAD-MCI	MCIAD-AD	
年齡	78.3±7.2	76.3±7.3	
教育年数	15.0±3.1	14.2±3.7	
FAQ	3.8±4.5	10.5±5.9	***
t-tau/Aβ	0.6401±0.3704	0.7983±0.3993	
Angular-Lt	1.161±0.1416	1.056±0.1640	*
Angular-Rt	1.180±0.1652	1.098±0.1394	
Temporal-Lt	1.138±0.1343	1.067±0.1305	
Temporal-Rt	1.129±0.1281	1.066±0.1458	

(MEAN±SD)

\*\*\* : p<0.0001

\* : p<0.05

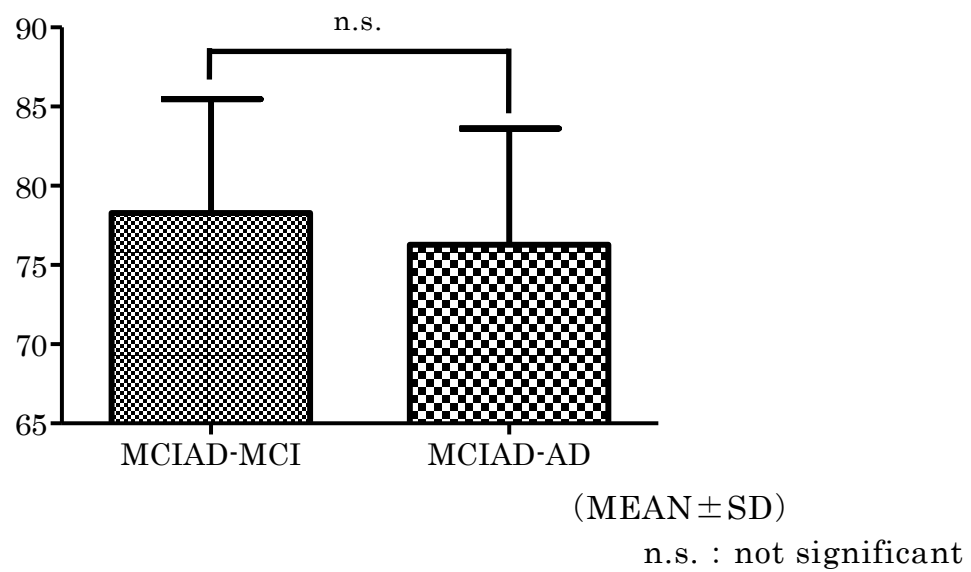


図 2 年齢

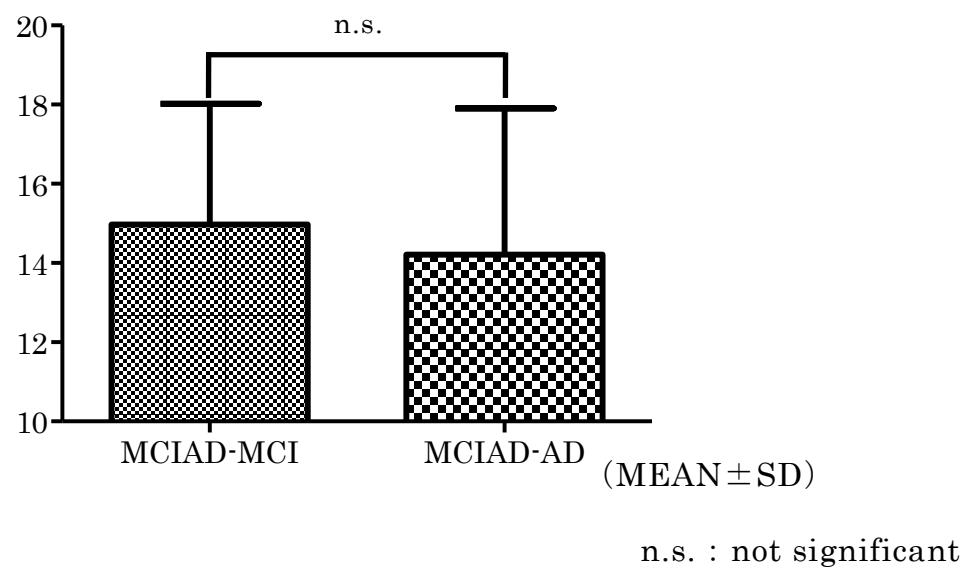
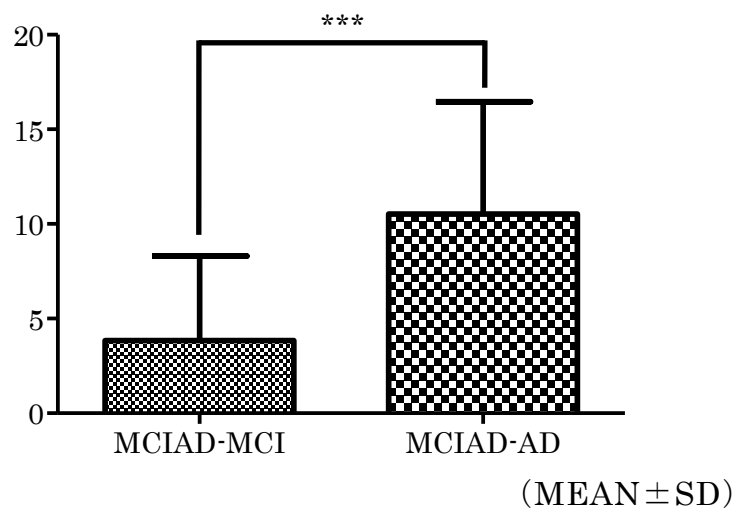


图 3 教育年数



\*\*\* :  $p < 0.0001$

図 4 FAQ

表 4 FAQ

	MCIAD-MCI	MCIAD-AD
$\leq 5$	23	5
$5 <$	8	14

MCIAD-MCI および MCIAD-AD を FAQ の値が 5 以下であるか否かで分類し、Fisher 検定を行った。

表 5 各検査項目における弁別能力

	ROC 曲線下面積	感度	特異度
FAQ	0.8345	84.21	74.19
t-tau/A $\beta$	0.6282	63.16	61.29
Angular-Lt	0.6774	63.16	61.29
Angular-Rt	0.616	57.89	54.84
Temporal-Lt	0.6435	78.95	51.61
Temporal-Rt	0.6537	68.42	64.52

ROC 分析の結果の一覧を示す。

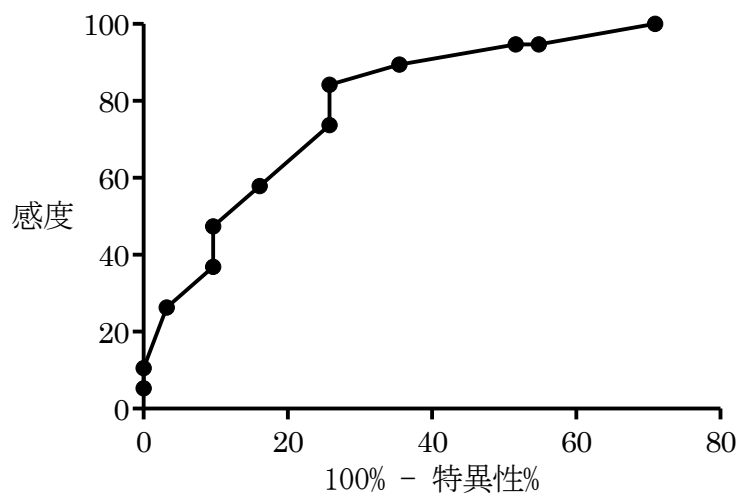


図 5 FAQ における ROC 曲線

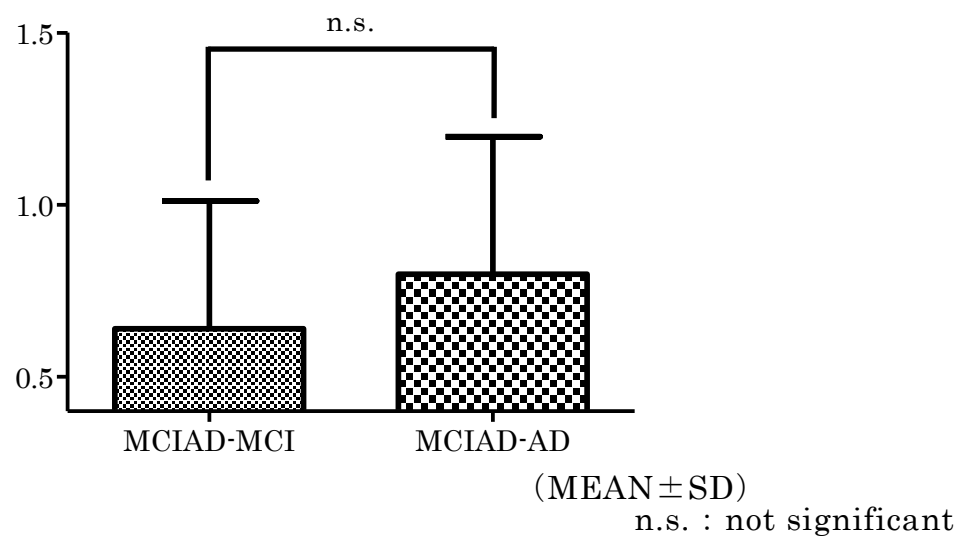


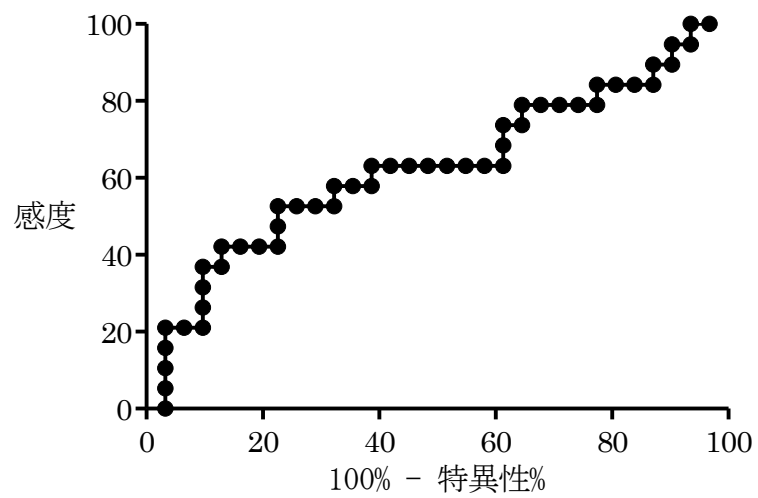
図 6  $t\text{-tau}/A\beta$



表 6  $t\text{-}\tau/A\beta$

	MCIAD-MCI	MCIAD-AD
$t\text{-}\tau/A\beta \geq 0.39$	8	4
$t\text{-}\tau/A\beta < 0.39$	23	15

MCIAD-MCI および MCIAD-AD を  $t\text{-}\tau/A\beta$  の値が 0.39 以上であるか否かで分類し、Fisher 検定を行った。



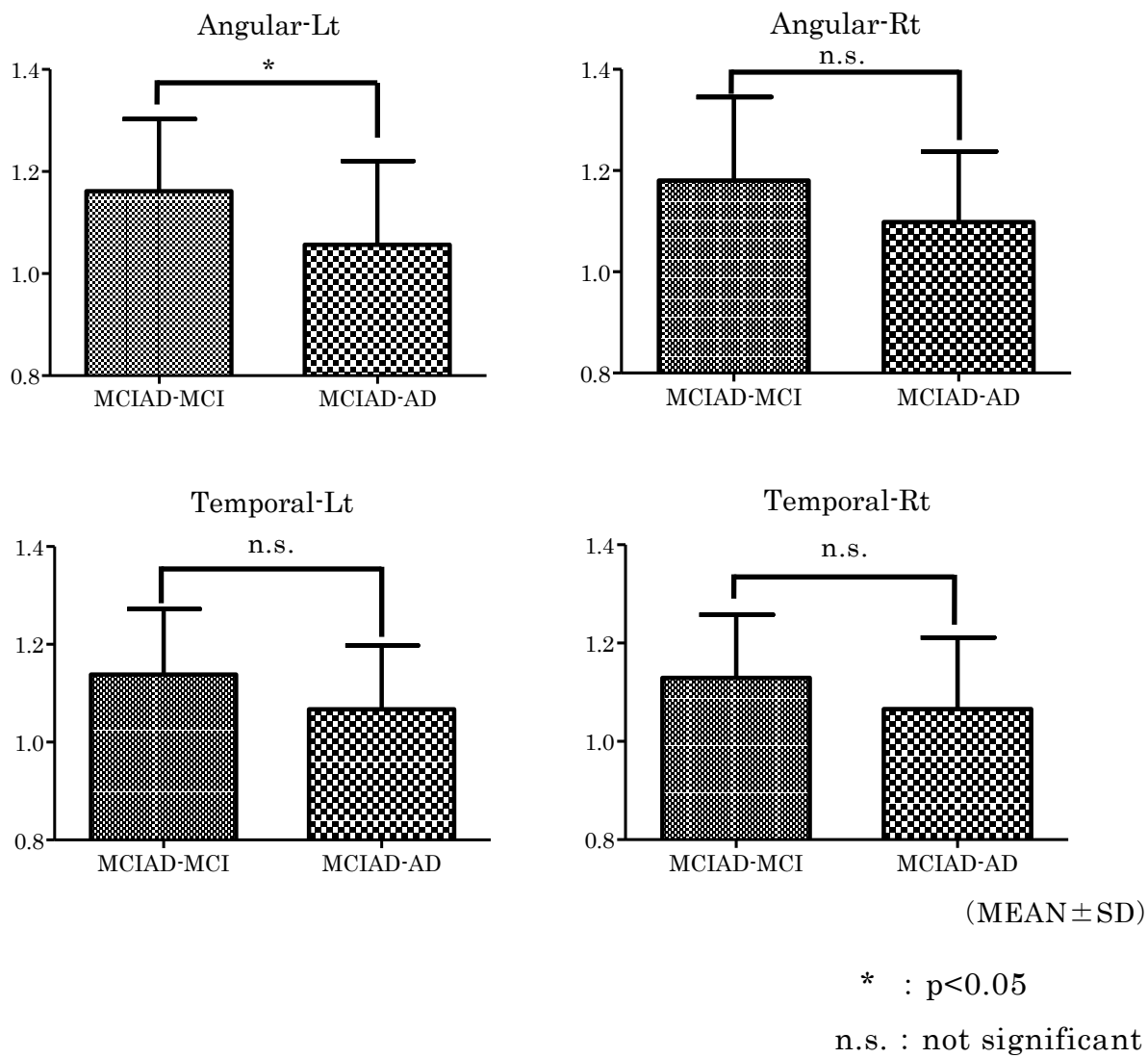


図 8 FDG-PET の値

表 7 FAQ の質問内容

1. Writing checks, paying bills, balancing checkbook
2. Assembling tax records, business affairs, or papers
3. Shopping alone for clothes, household necessities, or groceries
4. Playing a game of skill, working on a hobby
5. Heating water, making a cup of coffee, turning off stove after use
6. Preparing a balanced meal
7. Keeping track of current events
8. Paying attention to, understanding, discussing TV, book, magazine
9. Remembering appointments, family occasions, holidays, medications
10. Traveling out of neighborhood, driving, arranging to take buses

**Classification of Alzheimer's disease using  
the FAQ, CSF and FDG-PET**

Hirokazu Ashiga

Department of Brain Function Disorder  
Niigata University of Rehabilitation  
Graduate School of Rehabilitation

Dementia is defined as an acquired cognitive decline which impairs daily functions. The increase in patients with dementia has become a worldwide problem, and the main cause of dementia is reported to be Alzheimer's disease (AD). Currently, a large clinical observation project called Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) is underway. The objectives of this project are: 1) developing improved methods to create uniform standards for acquiring data on patients, 2) collecting neuropsychological testing data and blood-cerebrospinal fluid samples to evaluate the appropriateness of image surrogate markers, and 3) establishing the best methods to evaluate the treatment efficacy of the pharmacological agents used in AD patients.

In ADNI, test scores for the cognitive functions (i.e., Logical Memory, MMSE and CDR) are used to divide the subjects into three groups: 1) healthy elderly, 2) mild cognitive impairment, and 3) Alzheimer's disease. However, some of the group reference values for the MCI and AD groups are duplicated, and numerous subjects fall into the overlapping ranges (MCI/AD).

In this study, I investigated whether it is possible to divide the subjects in the MCI/AD range into MCI and AD groups with the help of other types of examinations: 1) t-tau/A $\beta$  value as a biomarker, 2) Functional Activities Questionnaire (FAQ), and 3) Fluoro Deoxy Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET).

Necessary data was obtained from the ADNI database (<http://adni.loni.ucla.edu/>). All the subjects of this study were required to meet the following conditions:

1. total Logical Memory score: 8 point or less (for those who have received more than 16 years of education), 8-15 points (for those with less than 4 years of education), and less than 2 point or less (for those with less than 7 years or less education),
2. total MMSE score: 24-26 points,
3. total CDR score: 0.5 points,
4. race: white,
5. t-tau/A $\beta$ , FAQ, FDG-PET data: all available.

As a result, a total of 50 subjects were chosen. Thirty-one of them were diagnosed as MCI (MCIAD-MCI), and 19 were diagnosed as AD (MCIAD-AD).

The discretion of MCI and AD in age, educational years, t-tau/A $\beta$ , FAQ, and FDG-PET was examined.

With respect to age, years of education, t-tau/A $\beta$ , and Angular-Rt, Temporal-Lt, and Temporal-Rt of FDG-PET, no statistically significant difference was found between the MCIAD-MCI and the MCIAD - AD groups.

With respect to FAQ and Angular-Lt a significant difference was found between the MCIAD-MCI group and the MCIAD-AD group. Furthermore, the sufficient result to classify into MCI and AD in ROC analysis of FAQ was brought. Thirteen subjects cannot discriminate between MCI and AD among 50 subjects, which must be careful in the case of diagnosis.

The research problem is to clarify the method of examining complexly the result of an inspection of others which is brought by ADNI, and to discriminate between MCI and AD.